

Artículo Revisión

Estratificación de riesgo en insuficiencia cardíaca mediante variables eléctricas (parte II)

Risk stratification in heart failure by electrical variables (part II)

Gabriel Salica, Javier Bonacina

Hospital Ángel C Padilla. Instituto Tucumán de Enfermedades del Corazón (ITEC). San Miguel de Tucumán, Tucumán. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 12 de octubre de 2016
 Aceptado el 19 de noviembre de 2016
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Estratificación de riesgo
 Mortalidad
 Predictor de riesgo
 Pronóstico

Keywords:

Risk stratification
 Mortality
 Risk predictor
 Prognosis

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública a escala mundial, con enorme impacto socioeconómico. Predecir su pronóstico es un gran desafío, para el que se han propuesto distintas variables clínicas, ecocardiográficas y eléctricas, que tratan de estimar el riesgo de muerte en esta población. A continuación se presenta una revisión de las variables eléctricas como indicadoras pronóstico en insuficiencia cardíaca.

Risk stratification in heart failure by electrical variables (part II)

ABSTRACT

Heart failure is a global problem that has a huge impact on a big scale. Predicting its prognosis is a great challenge. So many variables have been proposed, clinical, echocardiography and electrical ones, attempting to estimate the risk of death in this population. Below is a review on the electrical variables as indicators of prognosis in heart failure.

La insuficiencia cardíaca (IC) es resultado de diversas afecciones cardíacas representando un problema de salud pública a escala mundial. Múltiples variables clínicas, ecocardiográficas y eléctricas intentan estimar y predecir el pronóstico y el riesgo de muerte en este grupo de pacientes.

El presente artículo es una continuación del texto publicado en el número 4 de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología del 2015¹, sobre el análisis de distintas variables eléctricas en la predicción de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (*Figura 1*).

Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)

El sistema nervioso autónomo es un importante modulador en la generación y mantención de las arritmias. La VFC ha sido utilizada en la evaluación de la función autonómica del sistema nervioso autónomo. El análisis de la VFC permitiría evaluar el riesgo de arritmias en pacientes post-infarto. Desde 1978 se conoce que la ausencia de arritmia sinusal respiratoria en el ECG obtenido en la admisión a unidad coronaria de pacientes con infarto se asocia con mayor ex-

tensión del infarto, mayor incidencia de falla cardíaca y mayor mortalidad². La Rovere y Bigger en el estudio **ATRAMI**

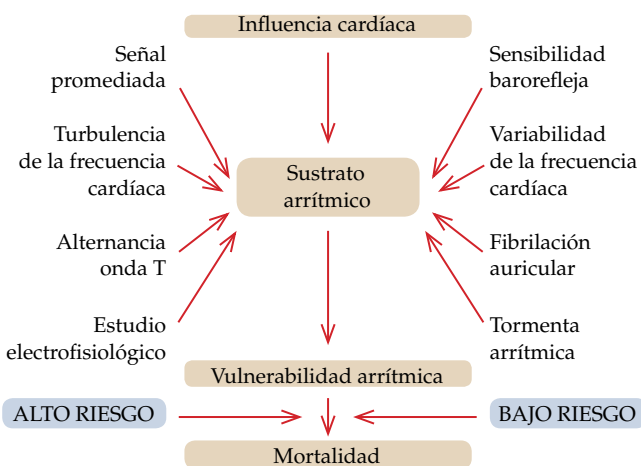


FIGURA 1. Evaluación del sustrato arrítmico por distintas variables eléctricas.

evaluaron 1284 pacientes al mes del infarto, el 63% había recibido terapia de reperfusión, y tenían un seguimiento de 21 meses, el estudio mostro que la disminución de la VFC con un SDNN < 70 se asocio con un riesgo relativo de muerte de 3.2 % con valor pronóstico independiente³. En el estudio **DINAMIT** al evaluar 675 pacientes post-infarto, con reducción de la VFC y baja fracción de eyección, la VFC fue un indicador de deterioro hemodinámico y en su gran mayoría presento muerte hemodinámica⁴. El estudio **ALL-VE** diseñado para evaluar los efectos del azimilide y la sobrevivida en pacientes post infarto con disfunción ventricular izquierda que fueron caracterizados en alto y bajo riesgo en base a la VFC, da importancia pronóstica por análisis multivariado a la disminución de la VFC con un incremento de mortalidad total de 1.46%, sin embargo no fue capaz de predecir eventos arrítmicos⁵. En el estudio de **Marbug** en el que se incluyeron pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica la disminución de la VFC por análisis multivariado no fue predictor de sobrevivida libre de trasplante, ni de eventos arrítmicos⁶. El estudio **UK-HEART** enroló pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional I-III en los cuales se valoró la disfunción autonómica, por el desvío estandar de los intervalo RR, que identifico un grupo con elevado riesgo de muerte con una tasa de mortalidad anual de 5.5% si el SDNN era >100 ms, de 12.4% si el SDNN era de 50 a 100 ms, y una tasa de mortalidad del 54% cuando el SDNN era <50 ms, además de ser un importante predictor de muerte por progresión de falla cardíaca⁷. Galinier y Pathak observaron en pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica y no isquémica, que la depresión de la VFC evidenciada por disminución del componente de baja frecuencia (LF) durante el día, fue un predictor independiente para muerte súbita⁸. El análisis espectral de los diferentes componentes de la VFC en pacientes con falla cardíaca crónica, podría estar relacionado con el modo de muerte, en un trabajo en el que se incluyeron 330 pacientes de manera consecutiva. La VFC, descompuesta en distintos índices obtenidos del análisis de domino de tiempo y dominio de frecuencia, mostro que la disminución del SDNN y la reducción VLF <24% se asociaron con muerte cardíaca no súbita, mientras que el descenso de componente LF se relacionó con muerte cardíaca súbita⁹.

La VFC es un indicador pronóstico que permite valorar al principal modulador de los eventos arrítmicos.

Turbulencia de la frecuencia cardíaca (TFC)

Es la fluctuación, a corto plazo, del ciclo sinusal que sigue a un latido ectópico ventricular¹⁰. Posterior a una extrasístole ventricular hay una aceleración de la frecuencia cardíaca en 2 o 3 latidos, seguida de una rápida desaceleración¹¹. Este fenómeno se explica por que la presión arterial durante el latido ectópico es normalmente mas baja porque el llenado diastólico es incompleto, con una reducción de la contractilidad y finalmente la contracción ventricular es asincrónica. Esta caída brusca de la presión activa los baroreceptores aórticos y carotídeos originando un incremento reflejo de la

frecuencia cardíaca, para posteriormente a la pausa post-extrasistólica, la presión arterial ser más elevada lo que se conoce como potenciación post-extrasistólica. Watanabe sostiene que este incremento súbito de la presión origina una reducción de la frecuencia cardíaca por vía refleja.

Tambien Watanabe en su revisión de 2003 destaca que la cuantificación de los cambios de la frecuencia cardíaca se evalua por dos parámetros, la presentación de la turbulencia (TO) y el final de la turbulencia (TS), para ello se requiere valorar la respuesta de la frecuencia cardíaca en 15 a 20 latidos ectópicos comparando los intervalos RR previos y los RR posteriores a la pausa compensadora, de esto surge un TO >0 y un TS <2.5 considerados como valores normales.

En la estratificación de riesgo, distintos estudios tomaron las variables TS y TO de manera aislada o en combinación, discriminado tres categorías: la categoría 0 cuando ambas variables (TO y TS) son normales, categorías 1 cuando una de las dos es anormal y categoría 3 cuando ambas son anormales.

En pacientes con insuficiencia cardíaca la variable TFC mostro un riesgo de muerte de 4.1 en comparación con la presencia de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), y una sensibilidad barorefleja disminuida¹². En el estudio de Marbug en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, la TFC por análisis multivariado mostro ser un indicador de sobrevivida libre de trasplante a 28 meses de seguimiento cuando se encontraba en rangos normales¹³. La TFC fue un predictor independiente de mortalidad en los estudios **MPIP**, **EMIAT** y el **ISAR-HRT** con un riesgo relativo de 3.2 a 5.9 en la segunda categoría^{14,15}. El análisis de varios estudios incluyendo los precedentes y algunos más recientes como el **REFINE** y el **FINGER** asociaron a la TFC a la categoría 2 con un riesgo de muerte de 4 a 11 veces, a 2 años de seguimiento, en comparación con aquellos pacientes con TFC normal¹⁶. Otros estudios como el **UK-HEART** y el **MUSIC** mostraron el rol de la TFC en predecir descompensación por falla cardíaca, muerte por falla de bomba y muerte súbita¹⁷. Así también el **EPHESUS** y el **DINAMIT** sugieren que la TFC es un fuerte predictor de mortalidad en pacientes post-infarto con falla cardíaca^{18,19}.

La TFC puede ser un marcador de riesgo útil aunque presenta algunas limitantes como lo son la presencia de fibrilación auricular y la estimulación cardíaca permanente.

Sensibilidad barorefleja (SBR)

La SBR es la adaptación de los intervalos RR a los cambios de la presión arterial, el mecanismo baroreflejo esta regulado por el sistema nervioso central a través del simpático y parasimpático sobre el sistema cardiovascular y los vasos periféricos. En el estudio **ATRAMI**, La Rovere y cols mostraron que la reducción de SBR <3 ms/mhg fue un indicador de muerte cardíaca sobre todo asociada con depresión de la función ventricular presentado un riesgo relativo de 8.7. Análisis subsecuentes mostraron que pacientes con baja fracción de eyección y SBR conservada, tuvieron mejor pronostico a dos años que aquellos con SBR disminuida¹¹.

Sin embargo, en otro grupo poblacional de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica no fue predictor de eventos arrítmicos, mostrando solo leve tendencia a sobrevida libres de trasplante⁶.

La SBR podría tener cierta utilidad, aunque se debe tener en cuenta que la SBR es modernamente reproducible con coeficiente de variación del 38% al repetir el test.

Alternancia de onda T

La alternancia de la onda T refleja precisamente la alternancia en la repolarización a nivel celular muy probablemente porque se excede la capacidad del ciclo del calcio intracelular¹¹. Para el registro de la alternancia de la onda T es necesaria una frecuencia cardíaca elevada y un intervalo RR estable por lo que esta no es reproducible durante fibrilación auricular o gran cantidad de latidos ectópicos ventriculares. La alternancia de la onda T es considerada anormal cuando el cambio en el voltaje de la onda T es mayor de 1.9 microvolts durante 1 minuto a una frecuencia cardíaca no menor de 110 lpm. Sobre la base de los datos aportados por el MADIT II, en pacientes con IAM previo y caída de la FEVI, se evaluó la utilidad de la alternancia de la onda T, que fue mejor marcador de riesgo que el ancho del QRS, para identificar a los pacientes de alto riesgo y aun mejor para reconocer a los de bajo riesgo²⁰.

En un metanálisis posterior de 19 estudios que enroló 2608 pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica, la alternancia de onda T demostró ser un predictor univariado de eventos arrítmicos²¹. Sin embargo, en un sub-estudio del SCD HeFT la alternancia de onda T no fue marcador de riesgo para mortalidad o eventos arrítmicos²². El estudio MASTER en pacientes con baja FEVI con infarto previo la alternancia de onda T no se relacionó con eventos arrítmicos²³. En el estudio ALHPA que incluyó pacientes con cardiopatía dilatada no isquémica y FEVI <40%, la alternancia de onda T se asoció con incrementar cuatro veces el riesgo de mortalidad y eventos arrítmicos²⁴. Otro estudio, el ABCD con una población similar al estudio ALHPA asignó alto valor predictivo negativo (95%) a la alternancia de la onda T, lo que permitiría seleccionar pacientes de bajo riesgo, sin embargo esta condición no se extiende en el tiempo ya que al año la alternancia de la onda T perdió su valor predictivo²⁵.

La alternancia de la onda T sería un método útil en la selección de pacientes de bajo riesgo, aunque podría ser dependiente de tiempo.

Estudio electrofisiológico

La inductibilidad de arritmias ventriculares fue un requisito en distintos estudios para la estrategia terapéutica a seguir en presencia de arritmias ventriculares en pacientes post infarto, tal el caso del MADIT I²⁶ y el MUSTT²⁷, mientras que el MADIT II²⁸, y el AVID²⁹ no requirieron la inductibilidad de arritmias ventriculares en el EEF para la decisión de la terapia a emplear. La inductibilidad en pacientes con enfermedad coronaria con TVNS y FEVI menor del 40% fue referida del 20 al 40%³⁰. El MADIT I y el MUSTT sugieren que la inductibilidad de arritmias ventriculares en el EEF puede seleccionar pacientes con mayor riesgo e indicar peor pronóstico, sin embargo la no inductibilidad de arritmias ventriculares no indica un buen pronóstico. El EEF en pacientes con miocardiopatía dilatada juega un rol menor en la evaluación, ya que la inductibilidad y la reproducibilidad son bajas. En el estudio CAT que incluyó pacientes con FEVI del 30% y miocardiopatía dilatada, la inducción de TV fue solamente del 2.9% y la FV del 9.6%³¹.

La inductibilidad de arritmias ventriculares en pacientes con baja FEVI indicaría peor pronóstico, aunque se debe tener en cuenta que la inductibilidad y reproducibilidad son bajas, lo que expresa que la falta de inducción de arritmias durante un EEF no indica menor riesgo de arritmias.

Tormenta arrítmica (TA)

Distintos autores mostraron el impacto negativo de la TA^{32,33}. Exner y col evaluando pacientes del estudio AVID encontraron que la presencia de TA implicó mal pronóstico en los tres primeros meses de presentar esta arritmia³⁴. La tormenta eléctrica es probablemente un mal factor pronóstico en la evolución a largo plazo, aunque algunos investigadores sostienen que no es un marcador de mayor mortalidad a futuro³⁵.

Los múltiples choques provocarían daño miocárdico registrado por aumentos de los niveles de troponina, injuria que podría traer aparejado incremento de los niveles de calcio intracelular, ligado a un empeoramiento de la función ventricular, apoptosis cardíaca todo lo cual puede facilitar los procesos arrítmicos³⁶.

La TA es un marcador de mal pronóstico, que expresa enfermedad miocárdica de grado avanzado, aunque algunos investigadores sostienen que no es marcador de mayor mortalidad futura (*Tabla 1*).

TABLA 1.

Estudios que hacen referencia al efecto de la tormenta arrítmica.

Autor	Pacientes (n)	Tormenta Arrítmica	Numero de Episodios	Seguimiento (meses)	Influencia a largo plazo
Greene	222	18%	3/24 hs	34	Neutral
Credener	136	10%	3/25 hs	13	Neutral
Brigadeu	307	40%	3/24 hs	28	Neutral
Villacastin	80	20%	3/24 hs	21	Negativa
Exner	457	19%	3/24 hs	31	Negativa
Verna	2028	10%	3/24 hs	22	Negativa
Gatzoulis	169	19%	3/24 hs	33	Negativa

Fibrilación auricular (FA)

Los factores fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca en la fibrilación auricular están estrechamente relacionados, así la FA es muchas veces causa y consecuencia del deterioro de la función ventricular, responsable de la mayor morbi-mortalidad de estos pacientes en los que coexisten. (Figura 2).

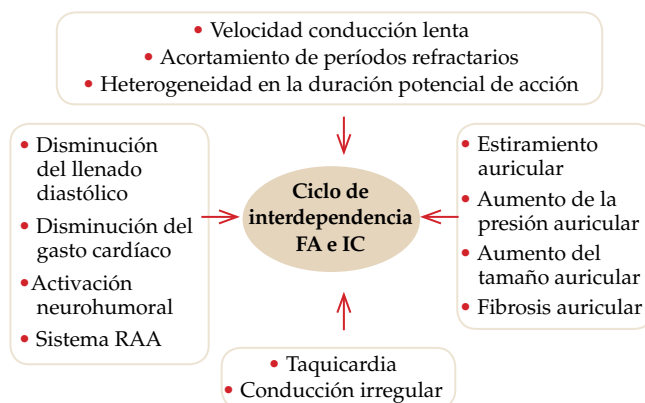


FIGURA 2.

Ciclo de influencia mutua entre fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.

Estudios como el **SOLVD**³⁷, **GESICA**³⁸, **CONSENSUS**³⁹ y **CHF-STAT**⁴⁰ dan cuenta que a peor clase funcional existe mayor incidencia de FA, incluso cercana al 50%. Ciertos fenómenos que ocurren durante la FA empeoran la función del ventrículo, tales como, la pérdida de la sístole auricular, la ausencia de sincronismo auriculoventricular que exacerba la insuficiencia mitral y tricúspideas⁴¹. También en el fenómeno de irregularidad de los intervalos RR, existe una correlación positiva entre el intervalo RR precedente y el volumen sistólico, con la FEVI directamente proporcional al intervalo RR precedente, así un intervalo RR corto tiene un efecto inotrópico negativo cuando se superan frecuencias cardíaca de 75 lat/min^{42,43}.

La variabilidad del intervalo RR, latido a latido, provocaría un efecto deletéreo en la función ventricular empeorando la insuficiencia cardíaca. La FA, presente en el 5 al 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca puede además producir taquicardiomiopatía que deteriora aun más la función ventricular⁴⁴. La taquicardiomiopatía produce una disminución de los canales de calcio tipo L, aumento de la concentración de calcio intracelular y fenómenos de remodelación del tejido miocárdico que perpetúan la arritmia⁴⁵.

La presencia de FA altera la capacidad endocrina de la aurícula produciendo un silencio endocrino, con evidencia de la relación FA con la depleción de péptido natriurético auricular⁴⁶. Este péptido juega un importante papel ya que contrarresta el efecto nocivo del sistema renina-angiotensina-aldosterona al promover diuresis y natriuresis. Su ausencia durante la FA libera al sistema renina-angiotensina-aldosterona sin su oponente fisiológico con impacto clínico en la evolución de la insuficiencia cardíaca.

Un análisis del **COMET** pone en evidencia que los pa-

cientes con FA tienen mayor riesgo de muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca, aunque no se pudo identificar a la FA como factor de riesgo independiente⁴⁷. La presencia de FA se ha vinculado como un elemento adverso independiente en pacientes internados por falla cardíaca, con mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad vs aquellos internados por falla cardíaca sin FA⁴⁸. Mamas y col, en un meta-análisis que incluyó 16 estudios con más de 53.000 pacientes, encontraron que la FA tuvo un efecto adverso global en pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la función sistólica del ventrículo izquierdo⁴⁹. Stevenson y col, en un análisis retrospectivo del estudio **SOLVD**, advirtieron que los pacientes con FA tenían mayor mortalidad total, lo cual podría explicarse por mayor riesgo de muerte por falla cardíaca, y a la vez supone que la FA se asocia con mayor progresión de la falla cardíaca. Un meta-análisis del 2010 probó que la presencia de FA en pacientes con falla cardíaca incrementaba su mortalidad hasta un 40% al compararlo con aquellos con falla cardíaca sin FA⁵⁰. Los investigadores del **MUSIC** observaron que la reducción de la frecuencia de las ondas fibrilatorias obtenidas por registro de la señal auricular en un registro Holter y procesada por un software que permite el filtrado y la cancelación, en tiempo y espacio, del QRS y la onda T, se asocia con mayor riesgo de muerte por progresión de falla cardíaca como predictor independiente⁵¹.

FA e insuficiencia cardíaca influyen una en otra de manera negativa empeorando el pronóstico de cada una de ellas. La presencia de FA en insuficiencia cardíaca podría considerarse una variable eléctrica de interés para conocer el pronóstico del paciente dado que su presencia incrementa la morbi-mortalidad.

Acumulación de riesgo

La presencia de más de una de las variables mencionadas constituye lo que se conoce como acumulación de riesgo, que permitiría identificar a pacientes con mayor riesgo de eventos cardíacos súbitos. Autores sostienen que en pacientes con FEVI deprimida de origen isquémico, la combinación de variables permitiría identificar a pacientes con mayor riesgo.

Un análisis del **ATRAMI** en 1071 pacientes en seguimiento durante 21 meses, constató riesgo de muerte 22 veces mayor cuando ocurría la combinación taquicardia ventricular y aumento del tono simpático, valorados por disminución de la SBR o la VFC. El análisis estadístico mostró significación estadística para esta combinación con valor predictivo independiente⁵².

En el estudio **ABCD**, diseñado para valorar la alternancia de la onda T(AOT) en relación al EEF en la selección de pacientes con FEVI deprimida, de origen isquémico, para el implante de cardiodesfibrilador, Costantini y col en 2009, notaron al año de seguimiento que la combinación de AOT anormal e inducción de arritmia ventricular en el EEF, tiene 12% de riesgo de eventos arrítmicos, vs 7% y 5% cuando uno solo de los test era positivo.

Los investigadores del MUSIC, en casi 300 pacientes con FEVI del 35% seguidos durante 44 meses concluyeron que la combinación de al menos 2 variables, tales como VFC, TFC, variabilidad del intervalo QT, tenían una tasa de mortalidad total y de muerte súbita mayor que si estas eran consideradas de manera independiente⁵³. A su vez Wantanabe y col en un estudio prospectivo de 680 pacientes mostraron que la presencia de al menos 3 marcadores eléctricos, clínicos y ecocardiográficos se asociaba con marcado incremento del riesgo de muerte súbita al año⁵⁴.

La combinación de distintas variables aportaría con seguridad mayor predicción de eventos cardiacos graves.

CONCLUSIONES

En la *Tabla 2* se resumen la variables eléctricas y su utilidad clínica para guiar la terapéutica. La estratificación de riesgo de muerte en la insuficiencia cardíaca continúa siendo todo un desafío y a pesar de las muchas variables eléctricas que ayudan a predecir riesgo de arritmias y muerte en estos pacientes, todavía no han logrado gran especificidad.

TABLA 2.

Variables de riesgo y su utilidad clínica.

	Riesgo	Utilidad clínica para guiar la terapia
QRS	Si	Estimulación cardíaca
IQT	Si	No evaluada
TFC	Si	Evaluada sin eficacia demostrada
SBR	Si	Evaluada sin eficacia demostrada
AOT	Si	Evaluada sin eficacia demostrada
TV	Si	Evaluada es efectiva en la selección pero con sensibilidad limitada.

IQT= intervalo QT, TFC = turbulencia de la frecuencia cardíaca, SBR= sensibilidad barorefleja, AOT= alternancia de onda T, TV =taquicardia ventricular.

La combinación de distintas variables eléctricas y su asociación con otros marcadores clínicos y ecocardiográficos como la FEVI nos ayuda a definir mejor el pronóstico en estos pacientes. No obstante el cuerpo de evidencia disponible sobre la utilidad de combinar variables, la estratificación de riesgo es aún hoy un importante desafío a tener en cuenta.

BIBLIOGRAFÍA

- Salica G. Estratificación de riesgo mediante variables electricas en insuficiencia cardíaca. *Rev Fed Arg Cardiol* 2015; 44 (4): 200-5.
- Kleiger R, Stein P, Bigger T. Heart rate measurement clinical utility. *ANE* 2005; 10: 88-101.
- La Rovere M, Bigger J, Marcus F, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- Hohnloser S, Kuck K, Dorian P, et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-8.
- Camm A, Pratt C, Schwartz P, et al. Azimilide post Infarct survival Evaluation (ALIVE) Investigators. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109: 990-96.
- Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg cardiomyopathy study. *Circulation* 2003;108: 2883-91.

- Nolan J, Batin P, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart) *Circulation* 1998; 98: 1510-16.
- Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 475-82.
- Guzzetti S, La Rovere M, Pinna G, et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure *Eur Heart J* 2005; 26: 357-62.
- Watanabe M. Heart rate turbulence: a review. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003; 3 (1): 10-22.
- Goldberger J, Cain M, Hohnloser S, et al. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008; 118: 1497-1518.
- Morley D, Dargie H, Cobbe S, et al. Heart rate turbulence: a novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: Suppl.408 (Abstract).
- Grimm W, Schmidt G, Maisch B, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 819-24.
- Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, et al. W. Heart Rate Turbulence: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus J. *Am. Coll. Cardiol* 2008; 52: 1353-65.
- Moore R, Groves D, Barlow P, Fox K; Shah A; Nolan J et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 585-90.
- Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1095-102.
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-96.
- Deedwania P, Stein P, Koren A, et al. Decreased heart rate variability is an independent predictor of sudden cardiac death in post-MI heart failure: results of the EPHEsus arrhythmia and heart rate variability analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 63(Abtract).
- Grunefeld G, Kuck K, Ptaszynski P, et al. Refined risk stratification by heart rate turbulence in patients with reduced left ventricular function early after myocardial infarction: results of the DINAMIT Holter substudy. *Heart Rhythm* 2005; 2: S53 (Abstract).
- Bloomfield D, Steinman R, Namerow P, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004; 110: 1885-89.
- Gehi A, Stein R, Metz L, et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 75-82.
- Gold M, John H, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction. Primary Results From the T-Wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Substudy. *Circulation* 2008; 118: 2022-28.
- Chow T, Kereiakes D, Onufer J, et al. The MASTER Trial Investigators. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators?. The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1607-15.
- Salerno-Uriarte J, De Ferrari G, Klersy C, et al. ALPHA Study Group Investigators *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896-904.

Bibliografía completa disponible en www.revistafac.org.ar